

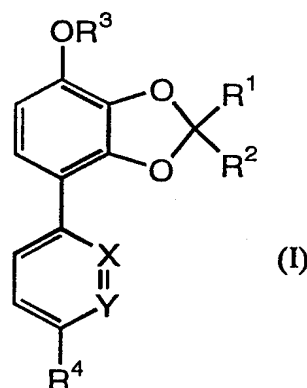


PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類 C07D 317/64, 317/72, 405/04, A61K 31/36, 31/44</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/16766</p> <p>(43) 国際公開日 1999年4月8日(08.04.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/04431</p> <p>(22) 国際出願日 1998年10月1日(01.10.98)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平9/268400 1997年10月1日(01.10.97) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 協和醸酵工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.)[JP/JP] 〒100-8185 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 大島悦男(OHSHIMA, Etsuo)[JP/JP] 〒411-0945 静岡県駿東郡長泉町本宿234-16 Shizuoka, (JP) 中里宜資(NAKASATO, Yoshisuke)[JP/JP] 〒411-0943 静岡県駿東郡長泉町下土狩80-1 Shizuoka, (JP) 柳川幸治(YANAGAWA, Koji)[JP/JP] 〒411-0943 静岡県駿東郡長泉町下土狩1194-83 Shizuoka, (JP)</p>		<p>真部治彦(MANABE, Haruhiko)[JP/JP] 〒411-0943 静岡県駿東郡長泉町下土狩343-32 Shizuoka, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AU, BG, BR, CA, CN, CZ, HU, IL, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, UA, US, VN, ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: BENZODIOXOLE DERIVATIVES</p> <p>(54)発明の名称 ベンゾジオキソール誘導体</p> <div data-bbox="566 1266 941 1627" data-label="Chemical-Block"> <p style="text-align: center;">(I)</p> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>Benzodioxole derivatives represented by general formula (I) or pharmacologically acceptable salts thereof, wherein R¹ and R² are the same or different and each represents hydrogen or lower alkyl or R¹ and R² in combination represent cycloalkyl; R³ represents lower alkyl; R⁴ represents lower alkyl, nitro, cyano, carbamoyl, formyl, lower alkoxycarbonyl, or carboxy; and X and Y are the same or different and each represents N or CR⁵ (wherein R⁵ represents hydrogen, lower alkyl, hydroxy, or halogeno).</p>		

本発明は、一般式(I)



{式中、 $R^1$ および $R^2$ は、同一または異なって、水素または低級アルキルあるいは一緒になってシクロアルキルを表わし、 $R^3$ は、低級アルキルを表わし、 $R^4$ は、低級アルキル、ニトロ、シアノ、カルバモイル、ホルミル、低級アルコキシカルボニルまたはカルボキシを表わし、XおよびYは同一または異なって、Nまたは $CR^5$  (式中、 $R^5$ は水素、低級アルキル、ヒドロキシまたはハロゲンを表わす) を表わす} で表されるベンゾジオキソール誘導体またはその薬理的に許容される塩を提供する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール
AL	アルバニア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SI	スロヴェニア
AM	アルメニア	FR	フランス	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AT	オーストリア	GA	ガボン	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ
AU	オーストラリア	GB	英国	LT	リトアニア	SN	セネガル
AZ	アゼルバイジャン	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	TD	チャード
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BG	ブルガリア	GW	ギニア・ビサオ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR	トルコ
BJ	ベナン	GR	ギリシャ		共和国	TT	トリニダード・トバゴ
BR	ブラジル	HR	クロアチア	ML	マリ	UA	ウクライナ
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UG	ウガンダ
CA	カナダ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	US	米国
CF	中央アフリカ	IE	アイルランド	MW	マラウイ	UZ	ウズベキスタン
CG	コンゴ	IL	イスラエル	MX	メキシコ	VN	ヴェトナム
CH	スイス	IN	インド	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラビア
CI	コートジボワール	IS	アイスランド	NL	オランダ	ZA	南アフリカ共和国
CM	カメルーン	IT	イタリア	NO	ノルウェー	ZW	ジンバブエ
CN	中国	JP	日本	NZ	ニュージーランド		
CU	キューバ	KE	ケニア	PL	ポーランド		
CY	キプロス	KG	キルギスタン	PT	ポルトガル		
CZ	チェコ	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
DE	ドイツ	KR	韓国	RU	ロシア		
DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	SD	スーダン		
EE	エストニア	LC	セントルシア	SE	スウェーデン		

## 明 細 書

### ベンゾジオキソール誘導体

#### 技術分野

本発明は、ホスホジエステラーゼ (PDE) IV 阻害作用を有し、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、腎炎などの炎症アレルギー性疾患、リウマチ、多発性硬化症、クローン病、乾癬、全身性エリテマトーデスなどの自己免疫疾患、鬱病、健忘症、痴呆症などの中枢神経系の疾患、心不全、ショック、脳血管障害などに起因する虚血再還流にともなう臓器障害、インシュリン抵抗性による糖尿病、創傷、エイズなどの治療薬として有用なベンゾフラン誘導体に関する。

#### 背景技術

従来、多くのホルモンや神経伝達物質が、細胞内の二次メッセンジャーであるアデノシン 3', 5' -サイクリックモノホスフェート (cAMP) ないしグアノシン 3', 5' -サイクリックモノホスフェート (cGMP) の濃度を上昇させることによりその作用を発現することが知られている。cAMP および cGMP の細胞内濃度は、その生成と分解により制御されており、これらの分解は、PDE によって行われる。従って、PDE を阻害することは、これら細胞内二次メッセンジャーの濃度を上昇させることになる。PDE には現在までに 7 種のアイソザイムが存在することが明らかにされており、アイソザイム選択的な PDE 阻害剤は、そのアイソザイムの生理的意義および生体内の分布に基づく薬理的効果を発揮するものと期待される [トレンズ・イン・ファーマコロジカル・サイエンス (TIPS), 11, 150 (1990) および同誌 12, 19 (1991)]。

炎症性白血球細胞の細胞内 cAMP を上昇させると、それらの活性化を抑制できることが知られている。白血球細胞の活性化は、腫瘍壊死因子 (TNF) をはじめとした炎症性サイトカインの分泌、細胞間粘着分子 (ICAM) などの細胞接着分子の発現とそれに引き続く細胞浸潤を招く [ジャーナル・オブ・モレキュラー・アント・セル

ー・カルディオロジー(J. Mol. Cell. Cardiol.), 12 ( Suppl. II ), S61(1989)] 。

気道平滑筋細胞内の cAMP 濃度を上昇させると、その収縮を抑制できることが知られている [トフィー (T. J. Torphy), ディレクション・フォー・ニュー・アンチ・アスマトラッグス (Directions for New Anti-Asthma Drugs), オドネル・ヒアソン編 (S. R. O'Donnell and C. G. A. Persson), 37 (1988) ビルクハウエル・ベルグ (Birkhauser-Verlag) ] 。

気道平滑筋の異常な収縮亢進は、気管支喘息の主たる病態である。心筋虚血などの虚血再還流臓器障害では、病変部に好中球などの炎症性白血球細胞の浸潤が認められる。これら炎症性細胞や気管平滑筋細胞では、主として IV 型の PDE (PDE IV) が cAMP の分解に関与することが明らかになっている。従って、PDE IV 選択的な阻害剤は、炎症性疾患や気道閉塞性疾患、虚血性疾患に対し治療および／または予防効果を有することが期待できる。

また、PDE IV 阻害剤が、cAMP 上昇を伴うことにより、TNF  $\alpha$ 、インターロイキン (IL) - 8 などの炎症性サイトカインの分泌を抑制することから、さらにこれらサイトカインにより伝播される炎症反応の進展、遷延化を防止することが期待される。例えば、TNF  $\alpha$  は、筋肉および脂肪細胞のインシュリン受容体のリン酸化機構を低下させ、インシュリン抵抗性糖尿病の一因となることが報告されている [ジャーナル・オブ・クリニカル・インベスティゲーション (J. Clin. Invest.), 94, 1543 (1994) ] 。

同様に、TNF  $\alpha$  が、リウマチ、多発性硬化症、クローン病などの自己免疫疾患の発症、進展に関与しており、それらの疾患に PDE IV 阻害剤が有効である可能性が示唆されている [ネイチャー・メディシン (Nature Medicine), 1, 211 (1995) および同誌, 1, 244 (1995) ] 。

WO97/20833 には、PDE IV 阻害作用を有するベンゾフランカルボキサミド誘導体が開示されている。

WO96/36624 には、PDE IV 阻害作用を有するビフェニル環を有する化合物が開示されている。

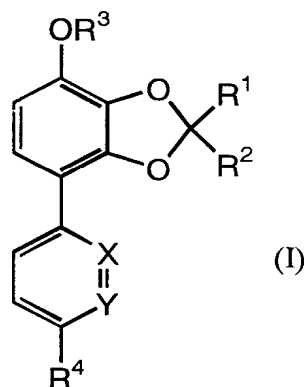
しかしながら、従来の PDE IV 阻害剤は嘔吐を誘発するという問題がある。

[トレンズ・イン・ファーマコジカ・サイエンス(TiPS), **18**, 164 (1997)]

### 発明の開示

PDE IV 阻害剤は、広範囲な疾患に対し予防または治療効果を有すると期待されている。本発明の目的は、優れた抗炎症作用を有し、かつ嘔吐を示さないベンゾジオキソール誘導体を提供することにある。

本発明は、一般式(I)



{式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、同一または異なって、水素または低級アルキルあるいは一緒になってシクロアルキルを表わし、R<sup>3</sup>は、低級アルキルを表わし、R<sup>4</sup>は、低級アルキル、ニトロ、シアノ、カルバモイル、ホルミル、低級アルコキシカルボニルまたはカルボキシを表わし、XおよびYは同一または異なって、NまたはCR<sup>5</sup>（式中、R<sup>5</sup>は水素、低級アルキル、ヒドロキシまたはハロゲンを表わす）を表わす} で表されるベンゾジオキソール誘導体またはその薬理的に許容される塩を提供する。

以下、一般式(I)で表される化合物を化合物(I)という。他の式番号の化合物についても同様である。

また、本発明は、化合物(I)またはその薬理的に許容される塩を有効成分とする炎症アレルギー性疾患の治療剤に関する。

また、本発明は、化合物(I)またはその薬理的に許容される塩の有効量を投与することからなる炎症アレルギー性疾患の治療方法に関する。

また、本発明は、炎症アレルギー性疾患の治療に有用な薬理学的組成物の製造のための化合物(I)またはその薬理学的に許容される塩の使用に関する。

化合物(I)の薬理学的に許容される塩は、薬理学的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩などを包含する。

化合物(I)の薬理学的に許容される酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩などの無機酸類、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩などの有機酸塩が挙げられ、薬理学的に許容される金属塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩などがあげられ、薬理学的に許容されるアンモニウム塩としては、アンモニウム、テトラメチルアンモニウムなどの塩があげられ、薬理学的に許容される有機アミン付加塩としては、モルホリン、ピペラジンなどの付加塩があげられる。

また、一般式中の定義において、低級アルキルおよび低級アルコキシカルボニルの低級アルキル部分は、直鎖または分岐状の炭素数1～8のアルキルを表わし、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル等があげられる。

また、シクロアルキルは、炭素数3～8の、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等があげられる。

また、ハロゲンハロゲンはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を表わす。

化合物(I)において、 $R^1$ および $R^2$ が一緒になってシクロアルキルを表わし、 $R^4$ がカルボキシまたは低級アルキルを表わし、XがCHを表わし、YがNを表わす化合物、あるいは、 $R^1$ および $R^2$ が同一または異なって低級アルキルを表わし、 $R^4$ がカルボキシを表わし、XおよびYがCHを表わす化合物が好ましい。

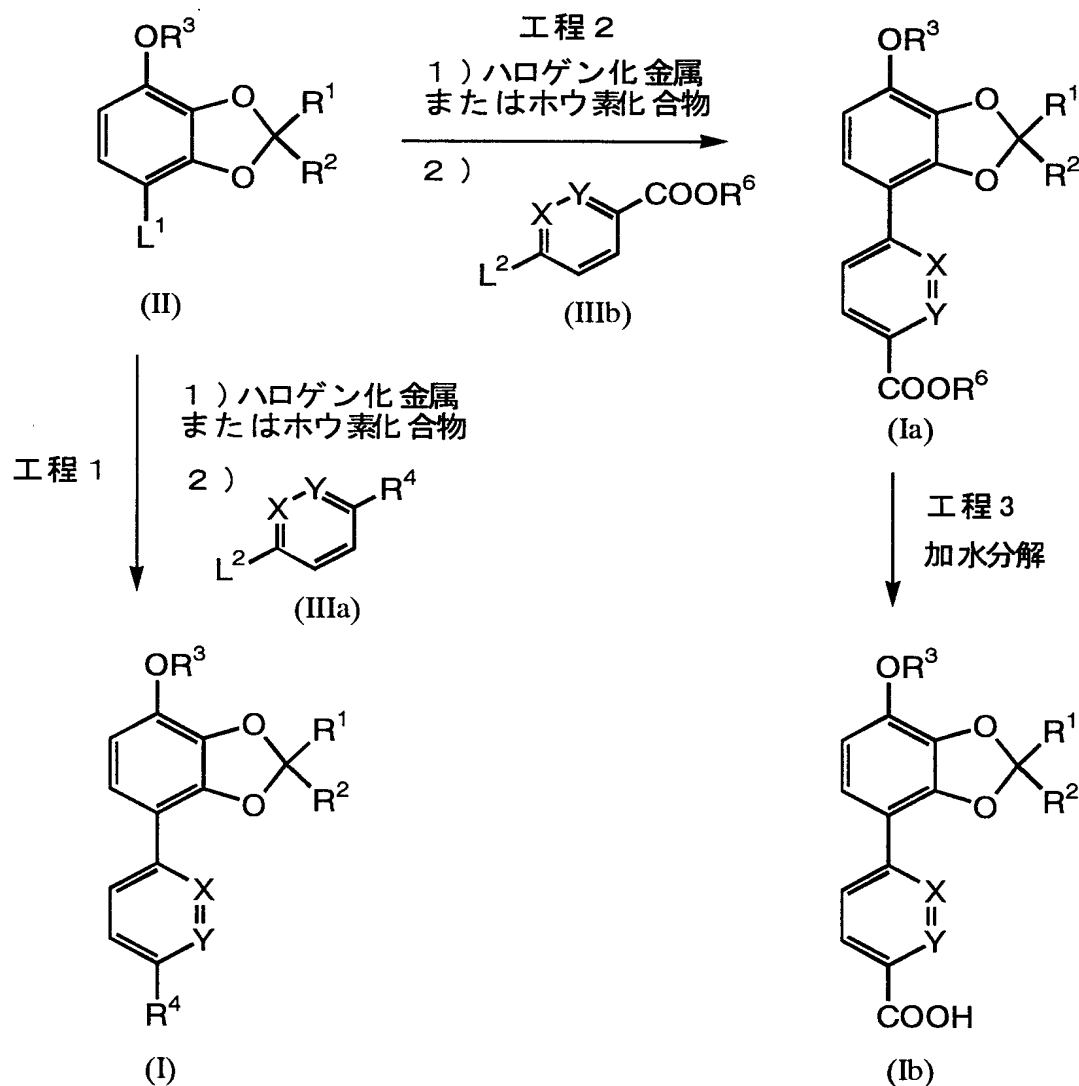
また、化合物(I)において、 $R^3$ が炭素数1～4のアルキルであるものが好ま

しく、中でも、メチルのものがより好ましい。

次に、化合物(I)の製造法について説明する。

製法：化合物(I)は以下に示す製法により製造することができる。

工程 1 ～ 3



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $X$ および $Y$ はそれぞれ前記と同意義を表わす。  
また、 $R^6$ は低級アルキルを表わし、 $L^1$ は塩素、臭素またはヨウ素を表わし、  
 $L^2$ は塩素、臭素、ヨウ素またはトリフルオロメタンスルホネート基を表わす。)  
ここで、 $R^6$ で表わされる低級アルキルは、前記の低級アルキルの定義と同義である。

### 工程 1 : 化合物(I)の製造

化合物(I)は、化合物(II)を、不活性溶媒中、 $-100^{\circ}\text{C}$ ～室温の間の温度で5分～10時間塩基で処理した後、1当量から過剰量のハロゲン化金属またはホウ素化合物と $-100^{\circ}\text{C}$ ～用いた溶媒の沸点の間の温度で5分～30時間反応させ、さらに化合物(IIIa)を、不活性溶媒中、触媒量から過剰量のパラジウム錯体存在下、室温～用いた溶媒の沸点の間の温度で5分～30時間反応させることにより得ることができる。なお、必要に応じ、触媒量から過剰量の塩化リチウムや酸化銀などの塩類を添加してもよい。

塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、カリウムエトキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド（以後 LDA と略記）、カリウム *tert*-ブトキシド、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、ジシクロヘキシルメチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピペリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]7-ウンデセン（以後 DBU と略記）などが例示される。

ハロゲン化金属としては、クロロトリブチルスズ、クロロトリメチルスズなどのハロゲン化アルキルスズ化合物類、塩化亜鉛、臭化亜鉛、ヨウ化亜鉛などのハロゲン化亜鉛類などが例示され、ホウ素化合物としては、トリメトキシホウ素、フェニルホウ酸、ホウ酸などが例示される。

パラジウム錯体としては、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、ジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム、ジクロロビスアセトニトリルパラジウム、ジフェニルホスフィノフェロセンパラジウム、酢酸パラジウムなどが例示される。

ハロゲン化金属またはホウ素化合物との反応で用いる不活性溶媒としては、テトラヒドロフラン（以後 THF と略記）、ジオキサン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ベンゼン、



トルエン、ヘキサンなどが例示される。

パラジウム錯体の存在下での反応の際に用いる不活性溶媒としては、THF、ジオキサン、ジエチルエーテル、エチレングリコール、トリエチレングリコール、1,2-ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、メタノール、エタノール、ブタノール、イソプロパノール、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、ジメチルアセトアミド（以後DMAと略記）、ジメチルホルムアミド（以後DMFと略記）、ジメチルスルホキシド（以後DMSOと略記）などが例示される。

なお、化合物(II)は、シネシス (Synthesis), 122 (1986)記載の方法に準じて合成することができる。また、化合物(IIIa)は、テトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Lett.), 36, 5319 (1995)記載の方法に準じて合成することができる。

また、化合物(I)においてR<sup>4</sup>がカルボキシであるものは、以下の工程2、3により製造してもよい。

#### 工程2：化合物(Ia)の製造

化合物(Ia)は、化合物(II)と化合物(IIIb)とを工程1に準じて反応させることにより得ることができる。化合物(IIIb)は、市販品を購入するか、またはWO95/06640もしくはファルマジー (Pharmazie), 38, 591(1983)記載の方法に準じて合成することにより入手できる。

#### 工程3：化合物(Ib)

化合物(Ib)は化合物(Ia)を、触媒量～大過剰の塩基存在下、水を含む不活性溶媒中、室温～用いた溶媒の沸点の間の温度で0.1～48時間処理することにより得ることができる。

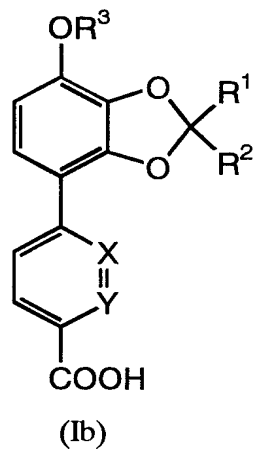
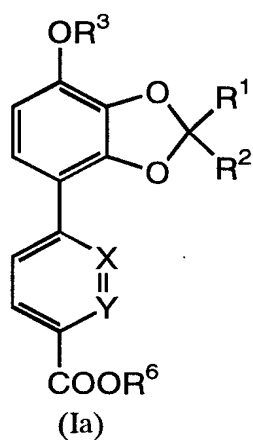
塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、カリウムエトキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、LDA、カリウムtert-ブトキシド、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、ジシクロヘキシルメチルアミン、N-メチル

モルホリン、N-メチルピペリジン、DBU などが例示される。

不活性溶媒としては、THF、ジオキサン、ジエチルエーテル、エチレングリコール、トリエチレングリコール、1,2-ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、メタノール、エタノール、ブタノール、イソプロパノール、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、DMA、DMF、DMSO などが例示される。

また、化合物(I)において $R^4$ がカルバモイルであるものは、以下の工程4、5により製造してもよい。

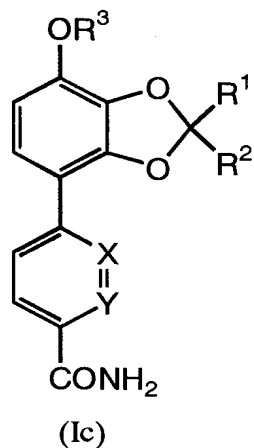
工程4、5



工程 4  
アンモニア

工程 5

1) 酸ハロゲン化  
2) アンモニア



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>6</sup>、XおよびYは、それぞれ前記と同意義を表わす。)

#### 工程 4：化合物(Ic)の製造

化合物(Ic)は、化合物(Ia)を、無溶媒または不活性溶媒中、1当量から過剰量のアンモニアまたは、不活性溶媒に溶解したアンモニアと−50℃〜用いた溶媒の沸点の間の温度で5分〜168時間反応させることにより得ることがで

きる。必要に応じ、触媒量から過剰量の塩化アンモニウム、ナトリウムアミド、ナトリウムメトキシドなどを添加してもよい。

不活性溶媒としては、THF、ジオキサン、ジエチルエーテル、エチレングリコール、トリエチレングリコール、1,2-ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、メタノール、エタノール、ブタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、水、アセトン、DMA、DMF、DMSOなどが例示される。

#### 工程5：化合物(Ic)の製造

化合物(Ic)は、化合物(Ib)を、無溶媒または不活性溶媒中、1当量から過剰量無機ハロゲン化物を用いて、必要なら触媒量から過剰の塩基存在下、 $-50^{\circ}\text{C}$ ～用いた溶媒の沸点の間の温度で、5分～24時間処理することにより、対応する酸ハロゲン化物に導いた後、そのまま、または不活性溶媒中、1当量から過剰量のアンモニアまたは、不活性溶媒に溶解したアンモニアと必要なら触媒量から過剰の塩基存在下、 $-50^{\circ}\text{C}$ ～用いた溶媒の沸点の間の温度で5分～48時間反応させることにより得ることができる。

無機ハロゲン化物としては、塩化チオニル、塩化ホスホリル、五塩化リン、三塩化リン、三臭化リンなどが例示される。

塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジンなどが例示される。

酸ハロゲン化物に導く際に用いる不活性溶媒としては、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、トリフルオロメチルベンゼン、ピリジン、DMA、DMF、DMSOなどが例示される。

アンモニアまたは、不活性溶媒に溶解したアンモニアとの反応で用いる不活性溶媒としては、ジクロロメタン、THF、ピリジン、ジオキサン、ジエチルエーテル、エチレングリコール、トリエチレングリコール、1,2-ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、メタノール、エタノール、

ブタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、水、アセトン、DMA、DMF、DMSO などが例示される。

上記各製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される分離精製法、例えば、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィーなどに付して単離精製することができる。また、中間体においては特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

化合物(I)の塩を取得したいとき、化合物(I)が塩の形で得られるときはそのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られるときは、化合物(I)を適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加えて単離、精製すればよい。

また、化合物(I)およびその薬理学的に許容される塩は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これらの付加物も本発明に包含される。また、化合物(I)には鏡像体、ジアステレオ異性体等の各種の立体異性体が存在する場合があるが、本発明はそれらを包含し、さらにはそれらの混合物も包含する。

本発明によって得られる化合物(I)の具体例を表1に示す。

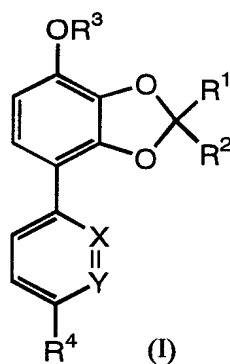


表1

化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X	Y
1		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	CH <sub>3</sub>	COOH	CH	N
2	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	COOH	CH	CH
3		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH	N
4		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	CH <sub>3</sub>	COOH	CH	CCH <sub>3</sub>
5	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	COOH	CH	N
6	H	H	CH <sub>3</sub>	COOH	CH	N
7	H	H	CH <sub>3</sub>	COOH	CH	CCH <sub>3</sub>
8		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	CH <sub>3</sub>	CONH <sub>2</sub>	CH	N
9		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	CH <sub>3</sub>	CN	N	COH

次に、化合物(I)の薬理作用について試験例により具体的に説明する。

試験例1：LPS 誘発マウス敗血症モデルでの TNF α 産生抑制作用

5～6匹/群の BALB/c 系雄性マウス（7週令）（日本チャールスリバー社）にリポポリサッカライド（LPS、ディフコ社）を最終濃度 0.2 mg/ml となるように生理食塩水に溶解し、体重 20 g あたり 200 μl 尾静脈投与し、1 時間後に眼底採血し血清を分離した。試験化合物は 0.5 %メチルセルロース溶液に最終濃度 1 mg/ml となるように溶解もしくは懸濁し、LPS 投与 90 分前に体重 20 g あたり 200 μl 経口投与した。血清中の TNF α 濃度は酵素標識免疫吸着測定

法 (ELISA 法) にて測定した。即ち、リン酸緩衝溶液 (PBS) で希釈した 4 mg/ml の抗マウス TNF  $\alpha$  モノクローナル抗体 (ゲンザイム社) を 96 穴平底マイクロタイタープレート (ヌンク・イムノプレート 'Maxi Sorp'、ヌンク社) に 50  $\mu$  l /well 加え、4  $^{\circ}$ C で 12 時間コーティングし、1 %ウシ血清アルブミン (BSA) を含むリン酸緩衝溶液 (1%BSA-PBS) を 200  $\mu$  l /well 加え、室温で 1 時間静置して非特異的結合をブロックした後、リン酸緩衝溶液で洗い、1 %BSA-PBS で 2 倍希釈した被検血清を 100  $\mu$  l /well 加えて 2 時間室温に静置した。また、標準物質としてレコンビナントマウス TNF  $\alpha$  (ゲンザイム社) を 1 %BSA-PBS で希釈したものを同様に処理して用いた。これらプレートを 0.05%ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート (Tween 20、ワコー社) を含む PBS

(0.05%Tween-PBS) で 3 回洗い、1  $\mu$  g/ml の濃度に 1 %BSA-PBS で希釈したビオチン標識抗マウス TNF  $\alpha$  ポリクローナル抗体 (ファーマーミンジェン社) を 50  $\mu$  l /well 加え、室温で 1 時間静置した後、0.05%Tween-PBS で 3 回洗い、1 %BSA-PBS で 4000 倍希釈したホースラディッシュペルオキシダーゼアビジン D (ヴェクター社) を 100  $\mu$  l /well 加えて 30 分間室温に静置した。最後にこれらのプレートを 0.05%Tween-PBS で 3 回洗い、3, 3', 5, 5'- テトラメチルベンジジンを 100  $\mu$  l /well で加え、発色したところで 10%硫酸溶液を 100  $\mu$  l /well 加えて反応を停止させ、450 nm の吸光度を測定した。血清中の TNF  $\alpha$  濃度は、検量線より算出した。

試験化合物による TNF  $\alpha$  産生の抑制率は次式より求めた。

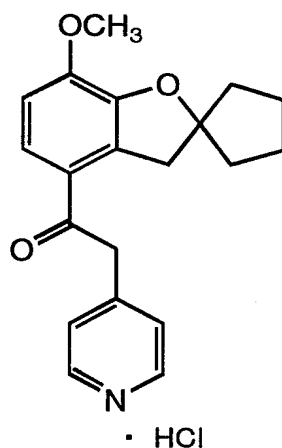
(式)

$$\text{抑制率 (\%)} = (A - B) / A$$

A : コントロールの TNF  $\alpha$  濃度、B : 薬物存在下の TNF  $\alpha$  濃度

コントロールの TNF  $\alpha$  濃度とは、試験化合物非存在下 (0.5 %メチルセルロース溶液単独) での値である。

比較化合物として式(A)で表される



(A)

7-メトキシ-4-[1-オキソ-2-(4-ピリジル)エチル]スピロ[2,3-ジヒドロベンゾフラン-2,1'-シクロペンタン]・塩酸塩(特開平8-836624号公報、実施例100、以下化合物Aという)を用いた。

結果を第2表に示す。

第2表

化合物番号	投与量(mg)	抑制率 (%)
1	10	100
2	10	79
3	10	79
A	10	81

#### 試験例2 雄性スunksを用いた嘔吐誘発作用

体重60g前後の雄性スunks(*Sunkus murinus*)1群5~15匹を試験に用いた。松木らの方法〔ジヤポン・ジヤナル・オブ・ファーマコロジー(Japan J. Pharmacol.), 48, 303(1988)〕に従い、スunksを金網製のケージ(幅15cm×長さ21cm×高さ15cm)に1匹ずつ隔離放置した。試験化合物は0.5% tween 80生理食塩液に懸濁し、10 μl/gの容量で腹腔内投与(i.p.)した。試験化合物投与後1時間観



察し、嘔吐の発現回数を測定した。結果は試験化合物投与群において、嘔吐発現匹数/実験匹数で表した。

比較化合物として化合物 A を用いた。

結果を第 3 表に示す。

第 3 表

化合物番号	投与量(mg)	嘔吐発現匹数/実験匹数
1	10	1 / 5
2	10	2 / 5
3	10	0 / 5
A	10	5 / 5

第 2 表と第 3 表に示すように、本発明の化合物 1～3 は炎症性白血球細胞を活性化する TNF  $\alpha$  の産生を抑制した。また、PDE IV 阻害剤の一般的副作用である嘔吐の軽減という点で、本発明の化合物は、化合物 A よりも優れている。

化合物(I)またはその薬理学的に許容される塩は、そのまま単独で投与することも可能であるが、通常各種の医薬製剤として提供するのが望ましい。また、それら医薬製剤は、動物および人に使用されるものである。

本発明に係わる医薬製剤は、活性成分として化合物(I)またはその薬理学的に許容される塩を単独で、あるいは任意の他の治療のための有効成分との混合物として含有することができる。また、それら医薬製剤は、活性成分を薬理学的に許容される一種もしくはそれ以上の担体と一緒に混合し、製剤学の技術分野においてよく知られている任意の方法により製造される。

投与経路は、治療に際し最も効果的なものを使用するのが望ましく、経口または、例えば口腔内、気道内、直腸内、皮下、筋肉内および静脈内などの非経口をあげることができる。

投与形態としては、噴霧剤、カプセル剤、錠剤、顆粒剤、シロップ剤、乳剤、

座剤、注射剤、軟膏、テープ剤などがある。

経口投与に適当な、例えば乳剤およびシロップ剤のような液体調製物は、水、蔗糖、ソルビット、果糖などの糖類、ポリエチレングリコール、プロピレングリコールなどのグリコール類、ごま油、オリーブ油、大豆油などの油類、p-ヒドロキシ安息香酸エステル類などの防腐剤、ストロベリーフレーバー、ペパーミントなどのフレーバー類などを使用して製造できる。また、カプセル剤、錠剤、散剤および顆粒剤などは、乳糖、ブドウ糖、蔗糖、マンニットなどの賦形剤、澱粉、アルギン酸ソーダなどの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルクなどの滑沢剤、ポリビニールアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチンなどの結合剤、脂肪酸エステルなどの界面活性剤、グリセリンなどの可塑剤などを用いて製造できる。

非経口投与に適当な製剤は、好ましくは受容者の血液と等張である活性化化合物を含む滅菌水性剤からなる。例えば、注射剤は、塩溶液、ブドウ糖溶液または塩水とブドウ糖溶液の混合物からなる担体などを用いて注射用の溶液を調製する。腸内投与のための製剤は、例えば、カカオ脂、水素化脂肪または水素化カルボン酸などの担体を用いて調製され、座剤として提供される。また、噴霧剤は、活性化化合物そのものないし受容者の口腔および気道粘膜を刺激せず、かつ活性化化合物を微細な粒子として分散させ吸収を容易ならしめる担体などを用いて調製する。具体的には、乳糖、グリセリン等が例示される。活性化化合物および用いる担体の性質により、エアロゾル、ドライパウダーなどの製剤が可能である。

また、これら非経口剤においても、経口剤で例示した希釈剤、香料、防腐剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、可塑剤などから選択される1種もしくはそれ以上の補助成分を添加することもできる。

化合物(I)もしくはその薬理学的に許容される塩の有効量および投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質もしくは重篤度により異

なるが、通常投与量は経口の場合、成人一人当たり 0.01mg~1g、好ましくは 0.05~50mg を一日一回ないし数回投与する。静脈内投与などの非経口投与の場合、成人一人当たり 0.001~100mg、好ましくは 0.01~10mg を一日一回ないし数回投与する。これら投与量に関しては前述の種々の条件により変動する。以下に本発明の化合物の製剤例を示す。

#### 製剤例 1 錠剤

常法により、次の組成からなる錠剤を作成する。

化合物 1	50mg
乳糖	60mg
馬鈴薯でんぷん	50mg
ポリビニルアルコール	2mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg
タール色素	微量

#### 製剤例 2 錠剤

常法により、次の組成からなる散剤を作成する。

化合物 1	50mg
乳糖	250mg

#### 製剤例 3 カプセル剤

常法により、次の組成からなるカプセル剤を作成する。

化合物 1	10mg
乳糖	185mg
クロスカルメロースナトリウム	10mg
ヒドロキシプロピルセルロース L	4mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg

以下に、本発明の態様を実施例および参考例で説明する。

発明を実施するための最良の形態

## 実施例 1

7-(4-カルボキシピリジン-3-イル)-4-メトキシスピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,1'-シクロペンタン] (化合物 1)

参考例 1 で得られた化合物 a(0.28 g)を THF (3.0 ml)に溶解し、6 N NaOH 水溶液(1.4 ml)を加え、1 時間室温にて攪拌した。水と酢酸エチルを加え、水層を抽出した。希塩酸を滴下して弱酸性とした後、析出した結晶を濾取し、水で洗浄して、化合物 1 (0.2 g, 76%)を無色結晶として得た。

融点 : 187-188°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.78-1.83(m, 4H), 2.04-2.11(m, 4H), 3.86(s, 3H), 6.80(d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H), 7.25(d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H), 8.09(d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 8.23(dd,  $J=2.8\text{Hz}$ , 1H), 9.02(d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H).

MASS (m/z) : 327( $\text{M}^+$ )

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 2933, 1697, 1448, 1284, 1115.

元素分析 :  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_5$  として

実測値 (%) C: 66.11, H: 5.29, N: 4.05

計算値 (%) C: 66.05, H: 5.23, N: 4.28

## 実施例 2

7-(4-カルボキシフェニル)-2,2-ジメチル-4-メトキシ-1,3-ベンゾジオキソール (化合物 2)

参考例 2 で得られた化合物 b(0.5 g)を用い、実施例 1 と同様の方法により化合物 2 (0.25 g, 50%)を無色結晶として得た。

融点 : 237-239°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.70(s, 6H), 3.84(s, 3H), 6.75(d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H), 7.13(d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H), 7.77(d,  $J=9\text{Hz}$ , 2H), 7.98(d,  $J=9\text{Hz}$ , 2H).

MASS (m/z) : 300( $\text{M}^+$ )

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 2940, 1684, 1452, 1290, 1103.

元素分析 :  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_5 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  として

実測値 (%) C: 65.87, H: 5.32, N: 0.04

計算値 (%) C: 66.01, H: 5.54, N: 0.00

### 実施例 3

4-メトキシ-7-(4-メチルピリジン-3-イル)スピロ[1, 3-ベンゾジ  
オキソール-2, 1'-シクロペンタン] (化合物 3)

参考例 1 で得られた化合物 a(6.9 g)、6-メチル-3-ピリジルトリフルオロ  
メタンスルホネート(2.3 g)、ジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム  
(0.33 g)を DMF(23 ml)に溶かし、120°Cで 1 時間攪拌した。反応液にフッ化ア  
ンモニウム水溶液と酢酸エチルを加え、セライト濾過後、有機層を抽出した。  
飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。  
残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=1/3)  
で精製することにより、化合物 3 (1.1 g, 39%)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$  : 1.76-1.97(m, 4H), 2.03-2.25(m, 4H), 2.58(s, 3  
H), 3.93(s, 3H), 6.60(d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H), 6.96(d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H), 7.19(d,  $J=8\text{Hz}$ ,  
1H), 7.85(dd,  $J=2.8\text{Hz}$ , 1H), 8.82(d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H).

MASS ( $m/z$ ) : 297( $\text{M}^+$ )

### 実施例 4

7-(4-カルボキシ-3-メチルフェニル)-4-メトキシスピロ[1, 3-ベ  
ンゾジオキソール-2, 1'-シクロペンタン] (化合物 4)

参考例 3 で得られた化合物 c(0.67 g)を用い、実施例 1 と同様の方法により化  
合物 4 (0.30 g, 49%)を無色結晶として得た。

融点 : 194-195°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$  : 1.75-1.95(m, 4H), 2.10-2.25(m, 4H), 3.94(s, 3  
H), 6.60 (d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H), 7.03(d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H), 7.59(s, 1H), 7.60(d,  $J=8\text{Hz}$ ,

1H), 8.12(d, J=8Hz, 1H).

MASS (m/z) : 340(M<sup>+</sup>)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1684, 1439, 1267, 1093.

元素分析 : C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub> として

実測値 (%) C: 70.72, H: 5.98, N: 0.06

計算値 (%) C: 70.58, H: 5.92, N: 0.00

#### 実施例 5

7-(4-カルボキシピリジン-3-イル)-2,2-ジメチル-4-メトキシ-1,3-ベンゾジ옥ソール (化合物 5)

参考例 4 で得られた化合物 d(0.69 g)を用い、実施例 1 と同様の方法により化合物 5 (0.55 g, 84%)を無色結晶として得た。

融点 : 189-190°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm) : 1.71(s, 6H), 3.86(s, 3H), 6.79(d, J=9Hz, 1H), 7.23(d, J=9Hz, 1H), 8.08(d, J=8Hz, 1H), 8.23(dd, J=2,8Hz, 1H), 9.00(d, J=2Hz, 1H).

MASS (m/z) : 301(M<sup>+</sup>)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1697, 1446, 1286, 1109.

元素分析 : C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub> として

実測値 (%) C: 63.53, H: 5.00, N: 4.68

計算値 (%) C: 63.78, H: 5.02, N: 4.65

#### 実施例 6

7-(4-カルボキシピリジン-3-イル)-4-メトキシ-1,3-ベンゾジ옥ソール (化合物 6)

参考例 5 で得られた化合物 d(0.70 g)を用い、実施例 1 と同様の方法により化合物 6 (0.64 g, 95%)を無色結晶として得た。

融点 : 237-239°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 3.89(s, 3H), 6.13(s, 2H), 6.84(d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H), 7.30(d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H), 8.10(d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 8.23(dd,  $J=1, 9\text{Hz}$ , 1H), 9.03(d,  $J=1\text{Hz}$ , 1H).

MASS (m/z) : 273( $\text{M}^+$ )

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1645, 1321, 1286, 1084.

元素分析  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_5 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$  として

実測値 (%) C: 60.99, H: 4.00, N: 5.10

計算値 (%) C: 61.14, H: 4.10, N: 5.09

#### 実施例 7

7-(4-カルボキシー-3-メチルフェニル)-4-メトキシ-1,3-ベンゾジ  
オキソール (化合物 7)

参考例 6 で得られた化合物 f(0.16 g)を用い、実施例 1 と同様の方法により化合物 7 (0.12 g, 82%)を無色結晶として得た。

融点 : 228-229°C

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 2.71(s, 3H), 3.96(s, 3H), 6.07(s, 2H), 6.65(d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H), 7.07(d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H), 7.58-7.60(m, 2H), 8.10(d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H).

MASS (m/z) : 286( $\text{M}^+$ )

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1693, 1300, 1290, 1084.

#### 実施例 8

7-(4-カルバモイルピリジン-3-イル)-4-メトキシスピロ[1,3-ベン  
ゾジオキソール-2,1'-シクロペンタン] (化合物 8)

実施例 1 で得られた化合物 1 (100 mg) をジクロロメタン(1 ml)に溶解し、塩化チオニル(1 ml)を加え、10 分間加熱還流した。溶媒除去後、飽和アンモニアエタノール溶液を加え、2 時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、エタノールで洗浄して、化合物 8 (35 mg, 35%)淡黄色結晶として得た。

融点 : 225-229°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm}) : 1.82-1.90(\text{m}, 4\text{H}), 2.10-2.23(\text{m}, 4\text{H}), 3.95(\text{s}, 3\text{H}), 5.78 (\text{brs}, 1\text{H}), 6.64(\text{d}, J=9\text{Hz}, 1\text{H}), 7.04(\text{d}, J=9\text{Hz}, 1\text{H}), 7.86(\text{brs}, 1\text{H}), 8.12(\text{dd}, J=2.8\text{Hz}, 1\text{H}), 8.23(\text{d}, J=8\text{Hz}, 1\text{H}), 8.92(\text{d}, J=2\text{Hz}, 1\text{H}).$

MASS (m/z) : 326(M<sup>+</sup>)

#### 実施例 9

7-(4-シアノ-3-ヒドロキシピリジン-2-イル)-4-メトキシスピロ [1, 3-ベンゾジ옥ソール-2, 1'-シクロペンタン] (化合物 9)

参考例 7 で得られた化合物 g (1.53 g) とシアノ酢酸アミド (0.45 g) を DMF (6 ml) とメタノール (0.55 ml) に溶解し、60% 水素化ナトリウム (0.6 g) を加え、6 時間加熱還流した。冷却後反応液を氷に注ぎ、希塩酸を滴下して弱酸性とした後、析出した結晶を濾取した。DMF-水から再結晶して、化合物 9 (0.65 g, 40%) を黄色結晶として得た。

融点 : 245-247°C

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta \text{ ppm}) : 1.77-1.82(\text{m}, 4\text{H}), 2.02-2.19(\text{m}, 4\text{H}), 3.87(\text{s}, 3\text{H}), 6.78-6.81(\text{m}, 2\text{H}), 7.32(\text{d}, J=9\text{Hz}, 1\text{H}), 8.15(\text{d}, J=8\text{Hz}, 1\text{H}), 12.41(\text{brs}, 1\text{H}).$

MASS (m/z) : 324(M<sup>+</sup>)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 2970, 2218, 1645, 1511, 1444, 1284.

元素分析 : C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> として

実測値 (%) C: 66.57, H: 4.98, N: 8.59

計算値 (%) C: 66.66, H: 4.97, N: 8.64

#### 参考例 1

4-メトキシ-7-(4-メトキシカルボニルピリジン-3-イル)スピロ [1, 3-ベンゾジ옥ソール-2, 1'-シクロペンタン] (化合物 a)

(工程 A) 4-メトキシ-7-トリブチルスタニルスピロ [1, 3-ベンゾジ옥ソール-2, 1'-シクロペンタン] (化合物 a a)



アルゴン雰囲気下、7-ブロモ-4-メトキシスピロ [1, 3-ベンゾジオキソール-2, 1'-シクロペンタン] (5.5 g)の THF 溶液(100 ml)を-78°Cに冷却した後、ブチリチウムヘキサン溶液(1.6 M)(15 ml)を滴下した。同温で1時間攪拌した後、クロロトリブチルスズ(6.3 ml)を滴下し、1時間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液とエーテルを加え有機層を抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し粗製の目的物を得た。このものは精製せず直ちに次の工程に使用した。

(工程B) 化合物 a

工程Aで得られた化合物 a a(3.4 g)、5-ヨードピリジン-2-カルボン酸メチル(1.2 g)、ジフェニルホスフィノフェロセンパラジウム(0.2 g)を用いて、実施例3と同様な方法により化合物 a(0.78 g, 50%)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$  : 1.86-1.89(m, 4H), 2.17-2.19(m, 4H), 3.95(s, 3H), 4.03(s, 3H), 6.63(d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H), 7.06(d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H), 8.12(dd,  $J=2,8\text{Hz}$ , 1H), 8.18(d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 9.09(d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H).

MASS (m/z) : 341( $\text{M}^+$ )

参考例 2

2, 2-ジメチル-7-(4-エトキシカルボニルフェニル)-4-メトキシ-1, 3-ベンゾジオキソール (化合物 b)

(工程A) 2, 2-ジメチル-4-メトキシ-7-トリブチルスタニル-1, 3-ベンゾジオキソール (化合物 b a)

7-ブロモ-2, 2-ジメチル-4-メトキシ-1, 3-ベンゾジオキソール(0.7 g)とクロロトリブチルスズ(0.88 ml)を用い、参考例1工程Aと同様な方法により粗製の目的物を得た。このものは精製せず直ちに次の工程に使用した。

(工程B) 化合物 b

工程Aで得られた化合物 b a、4-ヨード安息香酸エチル(0.9 g)、酢酸パラジウム(0.037 g)、酸化銀(0.038 g)を用い、参考例1工程Bと同様な方法により化

化合物 **b**(0.51 g, 57%)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$  : 1.40(t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H), 1.70(s, 6H), 3.84(s, 3H), 4.39(q,  $J=7\text{Hz}$ , 2H), 6.75(d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H), 7.13(d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H), 7.77(d,  $J=9\text{Hz}$ , 2H), 7.98(d,  $J=9\text{Hz}$ , 2H).

MASS ( $m/z$ ) : 300( $M^+$ )

### 参考例 3

7-(4-エトキシカルボニル-3-メチルフェニル)-4-メトキシスピロ[1, 3-ベンゾジオキソール-2, 1'-シクロペンタン] (化合物 **c**)

(工程A) (化合物 **c a**) 7-ジヒドロキシボリル-4-メトキシスピロ[1, 3-ベンゾジオキソール-2, 1'-シクロペンタン]

アルゴン雰囲気下、7-ブロモ-4-メトキシスピロ[1, 3-ベンゾジオキソール-2, 1'-シクロペンタン] (0.99 g)の THF 溶液(9.9 ml)を $-78^\circ\text{C}$ に冷却した後、ブチルリチウムヘキサン溶液(1.5 M)(2.7 ml)を滴下した。同温で10分間攪拌した後、トリメトキシボラン(0.50 ml)を滴下し、30分間攪拌した。1N HCl 水溶液と酢酸エチルを加え有機層を抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し粗製の目的物を得た。このものは精製せず直ちに次の工程に使用した。

(工程B) 化合物 **c**

工程Aで得られた化合物 **c a**、4-ブロモ-2-メチル安息香酸エチル(0.96 g)、酢酸パラジウム(0.039 g)、炭酸ナトリウム(0.73 g)および DMF(8.7 ml)の混合物を $110^\circ\text{C}$ で3時間攪拌した。放冷後、水と酢酸エチルを加え、濾過後、有機相を酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/8)で精製することにより、化合物 **c** (0.67 g, 53%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$  : 1.40(t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H), 1.75-1.97(m, 4H), 2.05-2.25(m,

4H), 2.66(s, 3H), 3.93(s, 3H), 4.37(q, J=7Hz, 2H), 6.59(d, J=9Hz, 1H), 7.00 (d, J=9Hz, 1H), 7.54(s, 1H), 7.57(d, J=8Hz, 1H), 7.97(d, J=8 Hz, 1H).

#### 参考例 4

2, 2-ジメチル-4-メトキシ-7-(4-メトキシカルボニルピリジン-3-イル)-1, 3-ベンゾジオキソール (化合物 d)

(工程A) 7-ジヒドロキシボリル-2, 2-ジメチル-4-メトキシ-1, 3-ベンゾジオキソール (化合物 da)

7-ブロモ-2, 2-ジメチル-4-メトキシ-1, 3-ベンゾジオキソール(1.5 g)を用い、参考例 3 工程 A と同様な方法により粗製の目的物を得た。このものは精製せず直ちに次の工程に使用した。

(工程B) 化合物 d

工程Aで得られた化合物 da、5-ヨードピリジン-2-カルボン酸メチル(1.5 g)、酢酸パラジウム(0.063 g)、炭酸ナトリウム(1.2 g)および DMF(13 ml)を用い、参考例 3 工程 B と同様の方法により、化合物 d(0.70 g, 38%)を無色結晶として得た。

融点 : 114-117°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.76(s, 6H), 3.95(s, 3H), 4.02(s, 3H), 6.64(d, J=9Hz, 1H), 7.05(d, J=9Hz, 1H), 8.12(dd, J=1,7Hz, 1H), 8.17(d, J=7Hz, 1H), 9.06(d, J=1Hz, 1H).

MASS (m/z) : 315(M<sup>+</sup>)

#### 参考例 5

4-メトキシ-7-(4-メトキシカルボニルピリジン-3-イル)-1, 3-ベンゾジオキソール (化合物 e)

(工程A) 7-ジヒドロキシボリル-4-メトキシ-1, 3-ベンゾジオキソール (化合物 ea)

7-ブロモ-4-メトキシ-1, 3-ベンゾジオキソール(1.5 g)を用い、参考

例 3 工程 A と同様な方法により粗製の目的物を得た。このものは精製せず直ちに次の工程に使用した。

(工程 B) 化合物 e

工程 A で得られた化合物 e a、5-ヨードピリジン-2-カルボン酸メチル (1.5 g)、酢酸パラジウム (0.063 g)、炭酸ナトリウム (1.2 g) および DMF (13 ml) を用い、参考例 3 工程 B と同様な方法により、化合物 d (0.71 g, 44%) を無色結晶として得た。

融点 : 152-154°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 3.97(s, 3H), 4.03(s, 3H), 6.09(s, 2H), 6.69(d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H), 7.10(d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H), 8.10-8.20(m, 2H), 9.12(s, 1H).

MASS (m/z) : 287( $\text{M}^+$ )

参考例 6

7-(4-エトキシカルボニル-3-メチルフェニル)-4-メトキシ-1,3-ベンゾジ옥ソール (化合物 f)

化合物 e a、4-ブロモ-2-メチル安息香酸エチル (0.88 g)、酢酸パラジウム (0.043 g)、炭酸ナトリウム (0.71 g) および DMF (6.5 ml) を用い、参考例 3 工程 B と同様な方法により、化合物 f (0.18 g, 17%) を無色結晶として得た。

融点 : 118-119°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.40(t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H), 2.65(s, 3H), 3.94(s, 3H), 4.37(q,  $J=7\text{Hz}$ , 3H), 6.06(s, 2H), 6.63(d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H), 7.05(d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H), 7.59-7.36(m, 2H), 7.97(d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H).

MASS (m/z) : 314( $\text{M}^+$ )

参考例 7

7-(3-ジメチルアミノ-1-オキソプロピル-2-エニル)-4-メトキシスピロ [1,3-ベンゾジ옥ソール-2,1'-シクロペンタン] (化合物 g)  
(工程 A) 7-(1-ヒドロキシ)エチル-4-メトキシスピロ [1,3-ベンゾジ

オキソール-2, 1'-シクロペンタン] (化合物 ga)

7-ホルミル-4-メトキシスピロ [1, 3-ベンゾジオキソール-2, 1'-シクロペンタン] (3.0 g)を THF(30 ml)に溶解し、氷冷下 3 mol/l メチルグリニア試薬(5.1 ml)を加え、30 分間攪拌した。反応液を氷にあけ、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去し、化合物 ga(3.2 g, 100%)を油状物質として得た。

(工程 B) 7-アセチル-4-メトキシスピロ [1, 3-ベンゾジオキソール-2, 1'-シクロペンタン] (化合物 gb)

工程 A で得られた化合物 ga(3.2 g) をアセトン(30 ml)に溶解し、氷冷下 2.6 mol/l ジョーンズ試薬(5 ml)を加え 20 分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、水と酢酸エチルを加え有機層を抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去し、化合物 gb(2.5 g, 78%) を油状物質として得た。

(工程 C) 化合物 g

工程 B で選られた化合物 gb(2.4g) を DMF(30ml)に溶解し、ジメチルアルデヒドジメチルアセタール(2.6ml)を加え、8 時間加熱還流した。水とジエチルエーテルを加え有機層を抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残さを酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、化合物 g(1.8g, 61%)を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.78-1.83(m, 4H), 2.05-2.10(m, 4H), 2.83(brs, 3H), 3.12(brs, 3H), 3.83(s, 3H), 5.83(d,  $J=13\text{Hz}$ ), 6.67(d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H), 7.28(d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H), 7.67(d,  $J=13\text{ Hz}$ , 1H).

MASS (m/z) : 303( $\text{M}^+$ )

元素分析 :  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_4$  として

実測値 (%) C: 67.31, H: 6.98, N: 4.62

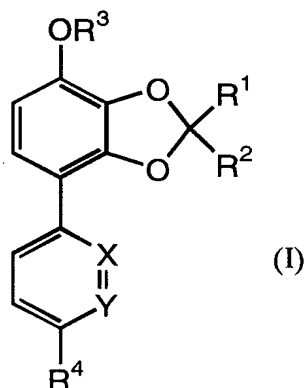
計算値 (%) C: 67.40, H: 7.16, N: 4.49

### 産業上の利用可能性

本発明により、PDE IV 阻害作用を有し、喘息、アレルギー、リウマチ、乾癬、心筋梗塞、鬱病、健忘症、多発性硬化症、クローン病、全身性エリテマトーデス、糖尿病、創傷、エイズなどの治療薬として有用な含酸素複素環化合物を提供することができる。

## 請求の範囲

## 1. 一般式(I)



{式中、 $R^1$ および $R^2$ は、同一または異なって、水素または低級アルキルあるいは一緒になってシクロアルキルを表わし、 $R^3$ は、低級アルキルを表わし、 $R^4$ は、低級アルキル、ニトロ、シアノ、カルバモイル、ホルミル、低級アルコキシカルボニルまたはカルボキシを表わし、XおよびYは同一または異なって、Nまたは $CR^5$ （式中、 $R^5$ は水素、低級アルキル、ヒドロキシまたはハロゲンを表わす）を表わす}で表されるベンゾジオキソール誘導体またはその薬理的に許容される塩。

2. 一般式(I)において、 $R^1$ および $R^2$ が一緒になってシクロアルキルを表わし、 $R^4$ が、カルボキシまたは低級アルキルを表わし、XがCHを表わし、YがNを表わす請求項1記載のベンゾジオキソール誘導体またはその薬理的に許容される塩。

3. 一般式(I)において、 $R^1$ および $R^2$ が同一または異なって、低級アルキルを表わし、 $R^4$ がカルボキシを表し、XがCHを表わし、YがCHを表わす請求項1記載のベンゾジオキソール誘導体またはその薬理的に許容される塩。

4. 一般式(I)において、 $R^3$ がメチルである請求項1～3いずれか記載のベンゾジオキソール誘導体またはその薬理的に許容される塩。

5. 請求項1記載のベンゾジオキソール誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分とする炎症アレルギー性疾患の治療剤。

6. 請求項 1 記載のベンゾジオキソール誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することからなる炎症アレルギー性疾患の治療方法。

7. 炎症アレルギー性疾患の治療に有用な薬理的組成物の製造のための請求項 1 記載のベンゾジオキソール誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用に関する。



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/04431

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>6</sup> C07D317/64, C07D317/72, C07D405/04, A61K31/36, A61K31/44

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> C07D317/64, C07D317/72, C07D405/04, A61K31/36, A61K31/44

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 87/07272, A1 (Tsumura Juntendo Co., Ltd.), 3 December, 1987 (03. 12. 87) & EP, 267970, A2 & US, 4849448, A	1-5, 7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "E" earlier document but published on or after the international filing date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
14 December, 1998 (14. 12. 98)

Date of mailing of the international search report  
22 December, 1998 (22. 12. 98)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP98/04431

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:


1. ☒ Claims Nos.: 6  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claim 6 pertains to an invention relating to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest** ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>6</sup> C07D317/64, C07D317/72, C07D405/04, A61K31/36, A61K31/44		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>6</sup> C07D317/64, C07D317/72, C07D405/04, A61K31/36, A61K31/44		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 87/07272, A1 (株式会社津村順天堂), 3, 12月, 1987 (03.12.87) & EP, 267970, A2 & US, 4849448, A	1-5, 7
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 14.12.98	国際調査報告の発送日 22.12.98	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 福井 悟  4C 9160 電話番号 03-3581-1101 内線 6853	

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 6 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲6は人の治療による処置方法の発明である。
2. ☐ 請求の範囲                                  は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲                                  は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。